



Оригинальная статья

Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы

Боженко В.К.¹ • Гончаров С.В.¹ • Кудинова Е.А.¹ • Кулинич Т.М.¹ • Куколева Е.А.¹ • Филиппов М.С.² • Быкова А.Ф.² • Князева О.Б.¹ • Пучков И.А.¹ • Солодкий В.А.¹

Боженко Владимир Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>
✉ 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация. E-mail: vbojenko@mail.ru

Гончаров Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: svgonch@yandex.ru

Кудинова Елена Александровна – д-р мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-0591>. E-mail: dockudinova@mail.ru

Кулинич Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: sobral@mail.ru

Куколева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9889-3622>. E-mail: e.kukoleva@gmail.com

Филиппов Михаил Сергеевич – биостатистик²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0741-3006>. E-mail: mfilippov@x7research.ru

Быкова Анна Федоровна – канд. биол. наук, руководитель научного отдела²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8198-6699>. E-mail: abykova@x7research.ru

Князева Оксана Борисовна – мл. науч. сотр. лаборатории клеточной и генной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>. E-mail: oksana.bolshakova.mcr@mail.ru

Пучков Илья Александрович – канд. хим. наук, науч. сотр. лаборатории клеточной и генной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6651-8975>. E-mail: poutchkov@mail.ru

Солодкий Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: 9015@mail.ru

Обоснование. Мутации онкогена *Ras*, приводящие к гиперактивации сигнального пути MAPK/ERK, встречаются в 25% всех опухолей человека, а для опухолей желудочно-кишечного тракта частота мутаций *Ras* достигает 60%. Внедрение в клиническую практику препарата Инг-Рас, лекарственного средства на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы, позволит повысить эффективность лечения таких социально значимых заболеваний, как рак желудка и кишечника.

Цель – выбор оптимальной дозы с последующей оценкой безопасности препарата Инг-Рас при его введении пациентам с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое нерандомизированное исследование I фазы с адаптивным дизайном безопасности и переносимости, с установлением максимально переносимой дозы препарата Инг-Рас. Использованы 3 дозовых уровня (0,45 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,8 мг/кг) по схеме «3 + 3». В исследование включено 11 пациентов после проведения хирургического вмешательства по поводу рака желудка или колоректального рака. Пациентам выполнена двукратная PIPAC-терапия препаратом Инг-Рас, препарат вводился с интервалом 7 дней. Продолжительность исследования составила 28 ± 1 день. В ходе исследования проводилось динамическое наблюдение, включающее физикальный осмотр пациентов, оценку жизненно важных показателей, электрокардиографию и эхокардиографию, исследование лабораторных показателей общеклинического и биохимического анализов крови, свертывающей системы крови, общеклинического анализа мочи.

Результаты. Зарегистрирована удовлетворительная переносимость противоопухолевого препарата Инг-Рас для всех исследованных доз, включая максимальную – 1,8 мг/кг. Отмеченные отклонения значений жизненно важных и лабораторных показателей были клинически

незначимы и не потребовали дополнительных терапевтических мероприятий. Статистически значимые изменения касались таких показателей, как концентрация общего белка ($p = 0,00028$), количества лейкоцитов ($p = 0,007$), лимфоцитов ($p = 0,0008$) и ряда других показателей крови, однако большинство изменений были в пределах физиологических нормальных значений. Такие жизненно важные показатели, как данные электрокардиографии и эхокардиографии, были стабильны на протяжении всего времени наблюдения (28 дней с момента введения препарата). Отмечены кратковременные подъемы температуры тела, незначительные боли в области послеоперационного рубца.

Заключение. Проведенное исследование безопасности и переносимости препарата Инг-Рас показало, что в диапазоне исследуемых доз случаев дозозимитирующей токсичности не наблюдалось, доза 1,8 мг/кг может быть рекомендована для дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: противоопухолевый препарат, канцероматоз брюшины, ингибитор Ras-ГТФазы, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия (PIPAC), молекулярные мишени, клинические исследования

Для цитирования: Боженко ВК, Гончаров СВ, Кудинова ЕА, Кулинич ТМ, Куколева ЕА, Филиппов МС, Быкова АФ, Князева ОБ, Пучков ИА, Солодкий ВА. Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы. Альманах клинической медицины. 2023;51(7):376–396. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-045.

Поступила 24.11.2023; доработана 13.12.2023; принята к публикации 22.12.2023

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

² ООО «Экс севен ресеч»; 199178, г. Санкт-Петербург, 17-я линия Васильевского острова, 56А, Российская Федерация



Канцероматоз брюшины – одно из наиболее опасных и неблагоприятных осложнений опухолей желудочно-кишечного тракта, встречающееся у 40% пациентов с данным диагнозом [1]. Клинически канцероматоз может рассматриваться как терминальная стадия заболевания. Это осложнение резко снижает продолжительность жизни пациентов (общая пятилетняя выживаемость составляет не более 10%). Не существует специфической профилактики данной формы прогрессирования, поэтому разработка новых подходов терапии представляется актуальной задачей [2]. Благодаря усовершенствованию методов циторедукции и применению внутрибрюшной химиотерапии (НИРЕС, РИРАС) удалось добиться лучших результатов и увеличить продолжительность жизни пациентов по сравнению с паллиативным хирургическим вмешательством и стандартной химиотерапией. Внутрибрюшное введение химиопрепаратов позволяет создать высокую концентрацию лекарственного вещества, контактирующего с брюшиной при низкой концентрации в системном кровотоке.

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (РИРАС) – малоинвазивный и безопасный метод лечения у больных с распространенным канцероматозом. При введении мелкодисперсного аэрозоля отмечается более равномерное распределение химиопрепарата, а также более глубокое его проникновение непосредственно в опухолевые ткани по сравнению с обычным внутривенным введением [3, 4]. Однако применяемые в настоящее время для внутрибрюшной химиотерапии препараты обладают высокой токсичностью, что накладывает ряд ограничений на использование данной технологии [5].

В мировой литературе подчеркивается важность поиска и разработки новых методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины, особое внимание уделяется исследованиям молекулярных механизмов канцерогенеза и метастазирования опухолевых клеток [6]. Среди основных причин возникновения рака кишечника выделяют генетическую предрасположенность, повышающую вероятность соматических изменений. R. Roskoski Jr показал: более четверти всех опухолей у пациентов содержат изменения в транскрипционном аппарате генов *Ras*, отвечающих за экспрессию малых G-белков, что приводит, как правило, к усилению путей передачи сигнала MAPK/ERK. Мутации гена *Ras*-ГТФазы выступают причиной того, что *Ras*-киназа находится в комплексе с ГТФ автономно от стимулирующего внешнего импульса. Комплекс *Ras*-Raf-ГТФ, фосфорилирующий MEK-киназу, является следствием связывания комплекса *Ras*-ГТФ с Raf-киназой, в результате чего импульс передается

дальше по каскаду киназ и приводит к экспансии роста опухолевых клеток [7].

На базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России разработан новый противоопухолевый препарат – Инг-Рас, являющийся эффективным ингибитором *Ras*-ГТФазы. Нами использован подход создания новых противоопухолевых препаратов, базирующийся на инновационной технологии внутриклеточной доставки высокомолекулярных соединений на основе CPP (англ. cell penetrating peptides), или интернализуемых пептидов [8, 9]. Лекарственное средство Инг-Рас представляет собой химерный пептид, содержащий транспортный фрагмент (последовательность CPP) и функциональный фрагмент (аминокислотная последовательность, связывающаяся с белком *RAS*). Химерный пептид эффективно проникает в клетку и препятствует образованию и активации комплекса *RAS*-RAF, тем самым ингибируя сигнальный путь MAPK/ERK [10].

Основанием для применения Инг-Рас при канцероматозе брюшины, обусловленном наличием диагноза рака желудка или рака кишечника, служат проведенные доклинические исследования, в которых показана высокая противоопухолевая активность Инг-Рас в отношении раковых клеток желудка и кишечника, а также низкая токсичность в отношении неизмененных клеток. Комплекс проведенных исследований безопасности Инг-Рас позволяет прогнозировать низкую токсичность как при внутривенном, так и при локальном внутрибрюшном способе введения и возможность достижения терапевтически значимых концентраций.

С целью изучения безопасности и переносимости препарата Инг-Рас был проведен I-й этап клинического исследования «Перспективное открытое нерандомизированное многоцентровое I–IIa фазы исследование с адаптивным дизайном безопасности, переносимости и первичной эффективности, с установлением максимально переносимой дозы препарата на основе ингибитора *RAS*-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом» (протокол исследования № 2022-1-Инг-Рас).

Цель исследования – выбор оптимальной дозы с последующей оценкой безопасности препарата Инг-Рас при его введении пациентам с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Дизайн исследования: проспективное открытое нерандомизированное двухэтапное клиническое



исследование. I этап – открытое несравнительное когортное. Исследование проведено в период с 19.06.2023 по 05.12.2023 (разрешение Министерства здравоохранения на проведение клинических исследований получено 30.03.2023). Условия проведения клинического исследования рассмотрены и одобрены на заседании Независимого этического комитета при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол № 4 от 28.04.2023).

Исследование проведено на базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Производитель лекарственного средства – филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Изучение безопасности и переносимости препарата Инг-Рас проведено для 3 дозовых уровней препарата с постепенным повышением дозы при последовательном включении пациентов на каждом дозовом уровне по стандартной схеме «3 + 3», то есть каждая дозовая когорта может включать от 3 до 6 пациентов:

- 1-я когорта – 0,45 мг/кг;
- 2-я когорта – 0,9 мг/кг;
- 3-я когорта – 1,8 мг/кг.

Данное исследование представляет собой моделируемый процесс принятия решения. Для схемы «3 + 3» максимальная переносимая доза – это самая высокая доза, при которой менее чем у 2 из 6 участников будет наблюдаться дозозимитирующая токсичность (ДЛТ). Правило безопасности модели принятия решения «3 + 3» требует остановки исследования в случае, если при минимальном уровне дозы возникает ДЛТ. Поэтапное включение в следующую дозовую когорту пациентов проводилось после получения заключения Независимого комитета по мониторингу данных.

Препарат вводился двукратно с интервалом 7 дней. Объем вводимого препарата составил 150 мл. Дозирование препарата основано на весе пациента, измеренном утром в день введения препарата.

В исследование были включены 5 пациентов мужского и 6 женского пола после проведения хирургического вмешательства по поводу рака желудка или колоректального рака, которым показана последующая химиотерапия. В рамках клинического исследования пациентам проведена двукратная РПАС-терапия препаратом Инг-Рас.

В данное исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- подписанное письменное информированное согласие пациента;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно на момент подписания информированного согласия;
- пациенты после хирургического вмешательства по поводу резектабельного рака желудка,

резектабельного рака ободочной кишки или резектабельного рака прямой кишки, имеющие признаки канцероматоза или высокий риск его развития;

- адекватная функция кроветворения и внутренних органов по результатам лабораторных исследований: количество нейтрофилов $> 1500/\text{мм}^3$, гемоглобин $> 9,0$ г/дл (90 г/л), количество тромбоцитов $> 100\,000/\text{мм}^3$; общий билирубин $\leq 1,5$ верхней границы нормы; аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 2,5$ верхней границы нормы, сывороточный креатинин \leq верхней границе нормы или расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 50 мл/мин;
- общее состояние пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оценивается от 0 до 2 баллов;
- согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования.

Критериями невключения пациентов были следующие:

- наличие системных экстраперитонеальных метастазов, в том числе метастазов в центральной нервной системе, и/или карциноматозного менингита;
- непереносимость химиотерапии;
- наличие любой другой злокачественной опухоли, за исключением радикально пролеченного базальноклеточного рака, рака шейки матки *in situ*, в настоящее время либо в течение 5 лет до включения в исследование;
- неконтролируемая артериальная гипертензия несмотря на стандартное лечение или наличие в анамнезе гипертонического криза / гипертонической энцефалопатии;
- наличие у пациента любого сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации, в том числе активной грибковой и/или бактериальной и/или вирусной инфекции, эндокринных заболеваний, хронической сердечной недостаточности функционального класса ≥ 3 (NYHA), печеночной или почечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии;
- применение антикоагулянтов в терапевтической дозе, а также ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах;
- химиотерапия, таргетная терапия или лучевая терапия в течение 4 недель до 1-го дня исследования (за исключением неоадьювантной химиотерапии) или необходимость назначения химиотерапии менее чем через 28 дней после первого введения исследуемого препарата;



- беременность или грудное вскармливание;
 - наличие изменений в психическом состоянии, или наличие психических заболеваний, или наличие социальных препятствий, которые не позволят пациенту соблюдать все требования протокола или приведут к искажению результатов исследования;
 - злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами в анамнезе;
 - предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 3 месяцев.
- Критериями исключения были следующие:
- отзыв информированного согласия пациентом;
 - возникновение ДЛТ;
 - возникновение нежелательного явления / серьезного нежелательного явления, препятствующего участию в исследовании;

- необходимость назначения терапии, запрещенной протоколом исследования, по решению спонсора;
- беременность участницы исследования;
- нарушение протокола исследования, которое, по мнению исследователя или спонсора, является значимым;
- потеря связи с пациентом.

Исследование состояло из следующих периодов (таблица):

✓ *Скрининг (Дни от -3 до -1)*

Предварительное обследование пациентов (длительность до 3 дней).

✓ *Визит 1 (Дни 1–14)*

В День 1 исследования пациентам в условиях стационара однократно внутривентрикулярно (методом РІРАС) вводили исследуемый препарат в дозе,

График визитов и процедур исследования

Процедура	Скрининг	Визит 1 (в условиях стационара)						Амбулаторно	
		введение препарата 1	наблюдение	наблюдение	введение препарата 2	наблюдение	наблюдение	визит 2	визит 3 / завершение исследования
День исследования	От -3 до -1	1	2, 4, 7	3, 5, 6	8	9, 11, 14	10, 12, 13	21 (± 1)	28 (± 1)
Информированное согласие	X								
Демографические данные и медицинский анамнез	X								
Измерение роста и веса, расчет индекса массы тела	X	X			X			X	X
Документирование проведенного хирургического лечения	X								
Регистрация предшествующей / сопутствующей терапии	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация жалоб	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Критерии включения / невключения	X	X							
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Жизненно важные показатели	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка по шкале ECOG	X								
ЭКГ в 12 отведениях	X		X				X		X
ЭхоКГ	X		X				X		
Клинический анализ крови	X	X	X				X	X	X
Биохимический анализ крови	X	X	X				X	X	X
Коагулограмма	X	X	X				X	X	X
Общий анализ мочи	X	X	X				X	X	X
Тест мочи на беременность (для женщин репродуктивного возраста)	X								
Введение препарата		X			X				
Регистрация НЯ/СНЯ	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка критериев исключения		X	X	X	X	X	X	X	X

НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография



соответствующей когорте. После первого введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности. На 8-й день исследования проводилось второе введение препарата в той же дозе. После второго введения препарата пациент так же в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности, после чего выписывался из стационара.

✓ *Визиты 2 и 3 (Дни 21 и 28)*

В дни 21 и 28 осуществлялись контрольные амбулаторные обследования пациентов. На день 28 ± 1 пациент совершал амбулаторный визит с целью заключительной оценки параметров переносимости и безопасности.

Максимальное время участия пациента в исследовании составляло 32 дня (включая 3 дня скрининга). По завершении исследования был проведен статистический анализ данных для оценки параметров безопасности и переносимости с определением оптимальной дозы исследуемого препарата.

В ходе исследования выполнена оценка переносимости и безопасности применения препарата Инг-Рас при интраперитонеальном введении. Критерием оценки переносимости было число пациентов с развившейся ДЛТ, которое определялось исходя из характера реакций ДЛТ, связанной с применением препарата. Проведен подбор максимально переносимой дозы.

Оценка безопасности включала первичные и вторичные критерии:

✓ *Первичные критерии оценки*

Включают частоту, тип, связь с введением исследуемого препарата и тяжесть нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений (в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров и результатов инструментальных обследований).

Оценивались по данным:

- жалоб;
- результатов физикального осмотра;
- результатов оценки частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений;
- результатов оценки температуры тела;
- лабораторного мониторинга (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи);
- электрокардиографии;
- эхокардиографии.

✓ *Вторичные критерии оценки*

К ним отнесена частота нежелательных явлений, связанных с процедурой РІРАС (нежелательные

явления, для которых связь с процедурой классифицирована как «определенная» или «вероятная»).

Определение нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было проведено согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Статистический анализ

Анализ данных выполнен в программе R-Studio версии 2023.06.1 с использованием языка R версии 4.2.2.

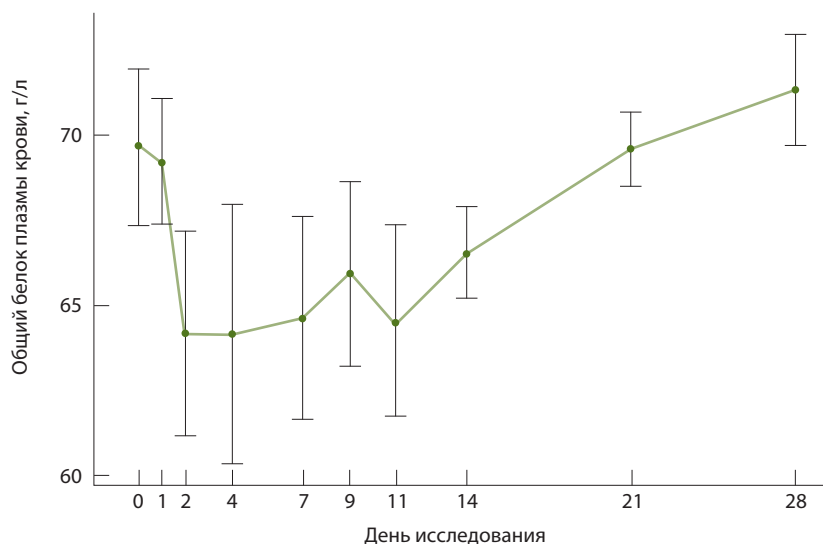
Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью теста Шапиро – Уилка. Поскольку все количественные данные не были распределены нормально, для сравнения между когортами исследования был выбран тест Краскела – Уоллиса, с помощью которого проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий между медианами в трех подгруппах.

Сравнение количественных показателей между визитом 0 и визитом 3 осуществляли с использованием теста Вилкоксона для парных измерений. Проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий в распределении (отсутствии сдвига в распределении) сравниваемых показателей на визите 0 и визите 3. Данные сравнивались между визитами отдельно в каждой из когорт.

Для качественных показателей были приведены таблицы абсолютных (число наблюдений) и относительных (%), округленный до двух знаков после запятой) частот, а также 95% доверительные интервалы для процентной доли по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение качественных показателей между подгруппами, а также между визитом скрининга и визитом 3 осуществляли посредством точного теста Фишера. При оценке динамики данные сравнивались отдельно для каждой из когорт исследования.

Для количественных исходных данных на визите скрининга и визите 3 (28-й день) были рассчитаны следующие параметры описательной статистики: среднее арифметическое значение (Ср.), стандартное отклонение (СО), медиана (Мед.), минимальное значение (Min), максимальное значение (Max), первый квартиль (Q1), третий квартиль (Q3), межквартильный размах (IQR).

В данном исследовании был принят наиболее распространенный в медицинских исследованиях, рекомендованный «Руководством по экспертизе лекарственных средств» (2013) и Решением Евразийского экономического союза № 85 уровень значимости $\alpha = 0,05$ (5%).



Зависимость изменения среднего содержания белка в сыворотке крови пациентов исходно (день 0), в процессе двукратного интраперитонеального введения препарата Инг-Рас (дни 1 и 7) и в послеоперационный период (дни 9–28); интервал отражает границы 95% доверительного интервала для среднего

Неблагоприятные события были закодированы терминологией MedDRA и представлены предпочтительным термином (англ. preferred terms, PT) и классом системного органа (англ. system organ class, SOC).

Результаты

На I этапе клинических исследований изучали переносимость 3 дозовых уровней исследуемого препарата с постепенным повышением дозы. Исследование проводилось при последовательном включении пациентов на каждом дозовом уровне по схеме «3 + 3».

Ни на одном из уровней дозирования ни у одного из пациентов не развилась ДЛТ. В исследование включено 11 пациентов, средний возраст которых составил $63,27 \pm 11,06$ года. Пациенты были разделены на три когорты в зависимости от вводимой дозы препарата Инг-Рас. В 1-ю когорту включены 4 пациента со средним возрастом $59,50 \pm 16,6$ года (1 мужчина и 3 женщины) с подтвержденными диагнозами колоректального рака со стадиями T3N0M0–T3N1M0, всем пациентам проведено двукратное введение препарата Инг-Рас в дозе 0,45 мг/кг (кроме одного пациента; однократное введение по причине выбывания из исследования). Во 2-ю когорту вошли 3 пациента, средний возраст – $67,33 \pm 6,65$ года (2 мужчин, 1 женщина), с диагнозами рака желудка и колоректального рака T3N0M0–T4aN2M0 стадий, препарат был введен двукратно в дозе 0,9 мг/кг.

Пациентам 3-й когорты ($n = 4$), средний возраст – $64,00 \pm 8,16$ года (2 мужчины, 2 женщины), с подтвержденными диагнозами колоректального рака со стадиями T3N0M0–T3N1M0 было выполнено двукратное введение препарата в дозе 1,8 мг/кг. Исследование полностью прошли 9 пациентов трех когорт (по 3 в каждой когорте), два пациента выбыли из исследования по критериям исключения согласно Протоколу.

В Приложении 1 представлены результаты количественных данных параметров описательной статистики на визите скрининга и визите 3 (28-й день) исследования I фазы клинических испытаний препарата Инг-Рас для всех пациентов трех когорт. Категориальные данные частоты качественных переменных сравнивались между обозначенными визитами с помощью точного теста Фишера.

Для качественных показателей даны таблицы абсолютных (количество наблюдений) и относительных (%; округленный до двух знаков после запятой) частот, приведены 95% доверительный интервал для процентной доли по методу Клоппера – Пирсона. Количественные данные сравнивались с помощью теста Краскела – Уоллиса, определен уровень допустимой ошибки 1-го рода ($p < 0,05$). Проверяли гипотезу о равенстве медиан исследованных параметров в процессе наблюдения.

При анализе жизненно важных и лабораторных показателей пациентов в зависимости от дозировки препарата (когорты) не было выявлено статистически значимых изменений за счет возврата к исходным значениям или в связи с отсутствием изменений лабораторных и жизненно важных показателей к моменту завершения исследования.

При наблюдении изменения лабораторных показателей у большинства пациентов на протяжении всего исследования анализируемые параметры находились в пределах нормы; отклонения от нормы не характеризовались клинической значимостью и не требовали назначения дополнительной терапии. В качестве примера приведен рисунок с изменением содержания общего белка в сыворотке крови в процессе наблюдения. Динамика витальных показателей и показателей физикального осмотра пациентов характеризовалась разнонаправленностью и случайностью колебаний и не требовала дополнительных терапевтических мероприятий. Согласно полученным данным, динамика оцениваемых лабораторных показателей также была связана преимущественно с течением основного и сопутствующих заболеваний. Каких-либо тенденций, а также



изменений, сопровождающихся статистической значимостью показателей, обнаружено не было.

На протяжении всего исследования во всех исследуемых когортах (когорты 1–3) при применении препарата Инг-Рас в дозировках 0,45, 0,9 и 1,8 мг/кг соответственно исследуемый лекарственный препарат переносился пациентами без проявления значимых побочных явлений, связанных с введением препарата и ДЛТ. Случаев досрочного вывода пациентов из исследования в связи с развитием ДЛТ в настоящем исследовании зафиксировано не было. Применяемая у пациентов когорты 3 дозировка препарата Инг-Рас (1,8 мг/кг) была признана максимально переносимой.

В настоящем клиническом исследовании зарегистрировано 2 случая отклонения жизненно важных показателей. В обоих наблюдениях это было связано с повышением температуры тела: в первом случае – до 37,7 °С, во втором – до 38,4 °С, оба зафиксированы в когорте 1 при введении препарата Инг-Рас в дозе 0,45 мг/кг. По мнению врача-исследователя, связь с применением препарата Инг-Рас была сомнительной, повышение температуры объяснялось в одном случае присоединившейся острой респираторной вирусной инфекцией, в другом – воспалением в зоне послеоперационной раны.

У 5 пациентов отмечены жалобы на незначительные боли в области послеоперационной раны: у 3 пациентов 2-й когорты (доза Инг-Рас 0,9 мг/кг) и у 2 пациентов 3-й когорты (доза Инг-Рас 1,8 мг/кг). Связь с процедурой введения препарата расценена как сомнительная.

По результатам проведенного исследования был сделан вывод о хорошей переносимости изучаемых дозировок исследуемого препарата Инг-Рас (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг). Для дальнейших исследований эффективности препарата Инг-Рас была определена доза 1,8 мг/кг.

Обсуждение

Противоопухолевые пептиды активно изучаются с конца прошлого века [11]. Показано, что большинство из них обладают относительно высокой неспецифической токсичностью. Именно поэтому клинические исследования первой фазы, напрямую связанные с определением нижней границы ДЛТ препарата, имеют определяющее значение для дальнейших перспектив использования пептидных препаратов в клинической практике. Исследованный нами противоопухолевый пептид отличается от большинства описанных тем, что относится к новому классу так

называемых химерных пептидов и содержит два пептидных фрагмента: один, имеющий происхождение из белка дрозофилы Antp и выполняющий транспортную функцию, второй – «функциональный» фрагмент, связывающийся с белком Ras и нарушающий образование комплекса Ras–Raf, тем самым препятствующий активации сигнального пути ERK–MEK. Пептид из белка Antp имеет свойство «проникающих пептидов» (СРР) – большого класса пептидов, используемых для внутриклеточной доставки различных соединений. Несмотря на относительно хорошую изученность свойств транспортных пептидов, следует отметить, что в литературе встречаются единичные публикации, описывающие применение таких пептидов для лечения человека [12]. Другой особенностью нашего препарата является мишень – белок Ras, в отношении воздействия на которую до настоящего времени изучались только низкомолекулярные ингибиторы [13].

Таким образом, наша работа представляет интерес не только как исследование, решающее задачу подбора дозы и оценки токсичности нового лекарственного препарата, но и с точки зрения изучения токсичности группы препаратов, использующих СРР-последовательности для повышения эффективности внутриклеточной доставки препарата. Полученные нами в рамках доклинических испытаний низкие показатели токсичности препарата позволили подтвердить предположение, что и в клинических испытаниях нам удастся достигнуть необходимой эффективной концентрации (1,8 мг/кг, 3-я когорты). Достигнутые в данном исследовании при введении пациентом значения этой величины, а также практическое отсутствие клинически значимых изменений лабораторных и других исследуемых показателей после двукратного введения препарата Инг-Рас позволяют сделать заключение, что пептидные препараты, использующие СРР (по крайней мере, исследованный нами на основе Antp), обладают низкой токсичностью и имеют хорошие перспективы для клинического применения.

Заключение

Противоопухолевый препарат для внутривенного введения RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом, показал низкую токсичность в рамках проведенного исследования I фазы. Полученные результаты позволяют рекомендовать дозу 1,8 мг/кг как максимально переносимую дозу для многократного введения. ©



Приложение 1

Количественные данные параметров описательной статистики на визите скрининга и визите 3 фазы I клинических испытаний препарата Инг-Рас

Сокращения:

IQR – межквартильный размах

Max – максимальное значение

Min – минимальное значение

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

ДИ – доверительный интервал

Мед. – медиана

CO – стандартное отклонение

Ср. – среднее арифметическое значение

Таблица 1. Демографические данные: пол, раса

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата						Значение <i>p</i>
			0,45 мг/кг		0,9 мг/кг		1,8 мг/кг		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	Раса	Европ.	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Пол	Ж	3/4	75 (19,41–99,37)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	2/4	50 (6,76–93,24)	0,766
		М	1/4	25 (0,63–80,59]	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/4	50 (6,76–93,24)	

Таблица 2. Демографические данные: возраст

Визит	Показатель	Группа	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
Скрининг	Возраст, годы	0,45 мг/кг	4	62,5	59,00	31,72–86,28	17,15	38	73	48,5	73,00	24,50	0,511
		0,9 мг/кг	3	64,0	67,33	50,79–83,87	6,66	63	75	63,5	69,50	6,00	
		1,8 мг/кг	4	61,0	63,75	51,54–75,96	7,68	58	75	59,5	65,25	5,75	

Таблица 3. Антропометрические данные

Визит	Показатель	Группа	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
Скрининг	ИМТ, кг/м ²	0,45 мг/кг	4	31,85	30,42	23,97–36,88	4,05	24,7	33,3	28,97	33,30	4,32	0,311
		0,9 мг/кг	3	27,80	27,17	16,28–38,06	4,38	22,5	31,2	25,15	29,50	4,35	
		1,8 мг/кг	4	33,30	31,25	22,77–39,73	5,33	23,5	34,9	29,88	34,68	4,80	
	Рост, см	0,45 мг/кг	4	167,50	165,50	153,7–177,3	7,42	155,0	172,0	163,25	169,75	6,50	0,404
		0,9 мг/кг	3	170,00	168,67	143,66–193,67	10,07	158,0	178,0	164,00	174,00	10,00	
		1,8 мг/кг	4	175,00	170,75	156,14–185,36	9,18	157,0	176,0	170,50	175,25	4,75	
	Вес, кг	0,45 мг/кг	4	85,00	83,25	64,27–102,23	11,93	68,0	95,0	77,00	91,25	14,25	0,431
		0,9 мг/кг	3	78,00	77,00	48,35–105,65	11,53	65,0	88,0	71,50	83,00	11,50	
		1,8 мг/кг	4	92,50	91,25	61,93–120,57	18,43	72,0	108,0	77,25	106,50	29,25	

ИМТ – индекс массы тела



Таблица 4. Анамнез жизни

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата, мг/кг						Значение <i>p</i>
			0,45		0,9		1,8		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	Анамнез отягощен	Нет	1/4	25 (0,63–80,59)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/4	25 (0,63–80,59)	1
		Да	3/4	75 (19,41–99,37)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/4	75 (19,41–99,37)	
	Доброволец готов соблюдать адекватную контрацепцию	Да	1/1	100 (2,5–100)					–
	Хирургические вмешательства	Да	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Статус курильщика	Некурящие	4/4	100 (39,76–100)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	–
	Оценка по шкале ECOG	0	2/4	50 (6,76–93,24)	3/3	100 (29,24–100)	4/4	100 (39,76–100)	0,273
1		2/4	50 (6,76–93,24)						

Сравнение данных в группах на этапе скрининга и на 28-й день наблюдения (визит 3), что соответствует 19-му дню после повторного введения препарата

Таблица 5. Жизненно важные показатели

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение <i>p</i>
ДАД, мм рт. ст.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	84,0	83,00	56,83–109,17	10,54	72,0	93,0	78,00	88,50	10,50	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	74,0	78,00	56,34–99,66	8,72	72,0	88,0	73,00	81,00	8,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	78,0	78,00	63,1–92,9	6,00	72,0	84,0	75,00	81,00	6,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	79,0	77,67	67,32–88,01	4,16	73,0	81,0	76,00	80,00	4,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	78,0	77,33	74,46–80,2	1,15	76,0	78,0	77,00	78,00	1,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	73,0	76,67	60,89–92,44	6,35	73,0	84,0	73,00	78,50	5,50	
ЧСС, уд/мин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	77,0	80,33	44,82–115,84	14,29	68,0	96,0	72,50	86,50	14,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	69,0	69,67	49,74–89,59	8,02	62,0	78,0	65,50	73,50	8,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	68,0	71,33	56,99–85,68	5,77	68,0	78,0	68,00	73,00	5,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	75,0	80,00	51,79–108,21	11,36	72,0	93,0	73,50	84,00	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	72,0	74,00	65,39–82,61	3,46	72,0	78,0	72,00	75,00	3,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	69,0	68,67	67,23–70,1	0,58	68,0	69,0	68,50	69,00	0,50	
ЧДД, дд/мин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	16,0	16,00	–	0,00	16,0	16,0	16,00	16,00	0,00	



САД, мм рт. ст.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	124,0	121,00	105,89–136,11	6,08	114,0	125,0	119,00	124,50	5,50	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	127,0	124,33	96,41–152,25	11,24	112,0	134,0	119,50	130,50	11,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	124,0	126,67	110,7–142,64	6,43	122,0	134,0	123,00	129,00	6,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	133,0	126,67	97,24–156,09	11,85	113,0	134,0	123,00	133,50	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	136,0	136,00	133,52–138,48	1,00	135,0	137,0	135,50	136,50	1,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	128,0	127,67	123,87–131,46	1,53	126,0	129,0	127,00	128,50	1,50	
Температура, °C	0,45 мг/кг	Скрининг	3	36,7	36,67	36,04–37,29	0,25	36,4	36,9	36,55	36,80	0,25	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,6	36,60	–	0,00	36,6	36,6	36,60	36,60	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	36,4	36,47	36,18–36,75	0,12	36,4	36,6	36,40	36,50	0,10	0,414
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,6	36,57	36,42–36,71	0,06	36,5	36,6	36,55	36,60	0,05	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	36,6	36,60	–	0,00	36,6	36,6	36,60	36,60	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	36,5	36,60	36,17–37,03	0,17	36,5	36,8	36,50	36,65	0,15	

ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 6. Электрокардиография

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
ЭКГ_PQ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	145	153,67	57,45–249,89	38,73	120	196	132,5	170,5	38,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	138	151,33	80,66–222	28,45	132	184	135,0	161,0	26,0	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	146	160,67	97,56–223,77	25,40	146	190	146,0	168,0	22,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	137	158,33	53,37–263,3	42,25	131	207	134,0	172,0	38,0	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	157	162,67	103,03–222,3	24,01	142	189	149,5	173,0	23,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	149	162,00	97,27–226,73	26,06	145	192	147,0	170,5	23,5	
ЭКГ_PULSE	0,45 мг/кг	Скрининг	3	64	71,33	37,61–105,06	13,58	63	87	63,5	75,5	12,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	62	68,33	38,91–97,76	11,85	61	82	61,5	72,0	10,5	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	64	68,33	47,5–89,17	8,39	63	78	63,5	71,0	7,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	57	67,33	18,51–116,16	19,66	55	90	56,0	73,5	17,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	81	76,33	54,07–98,6	8,96	66	82	73,5	81,5	8,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	74	72,33	43,54–101,13	11,59	60	83	67,0	78,5	11,5	
ЭКГ_QRS	0,45 мг/кг	Скрининг	3	98	104,67	64,74–144,59	16,07	93	123	95,5	110,5	15,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	102	104,00	88,49–119,51	6,24	99	111	100,5	106,5	6,0	



	0,9 мг/кг	Скрининг	3	108	102,67	68,4–136,94	13,80	87	113	97,5	110,5	13,0	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	96	98,33	57,04–139,63	16,62	83	116	89,5	106,0	16,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	109	105,67	70,16–141,18	14,29	90	118	99,5	113,5	14,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	107	103,33	71,3–135,37	12,90	89	114	98,0	110,5	12,5	
ЭКГ_QT	0,45 мг/кг	Скрининг	3	406	394,67	325,63–463,7	27,79	363	415	384,5	410,5	26,0	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	412	396,33	322,38–470,29	29,77	362	415	387,0	413,5	26,5	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	400	395,67	348,77–442,56	18,88	375	412	387,5	406,0	18,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	406	395,67	299,9–491,44	38,55	353	428	379,5	417,0	37,5	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	376	381,00	321,64–440,36	23,90	360	407	368,0	391,5	23,5	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	381	386,67	314,83–458,51	28,92	361	418	371,0	399,5	28,5	
ЭКГ_RR	0,45 мг/кг	Скрининг	3	933	857,00	490,59–1223,41	147,50	687	951	810,0	942,0	132,0	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	957	889,67	547,02–1232,31	137,93	731	981	844,0	969,0	125,0	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	925	879,00	623,1–1134,9	103,01	761	951	843,0	938,0	95,0	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,048	929,33	350,78–1507,89	232,90	661	1,079	854,5	1,063,5	209,0	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	736	785,67	545,69–1025,64	96,60	724	897	730,0	816,5	86,5	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	801	836,33	482,77–1189,9	142,33	715	993	758,0	897,0	139,0	

ЭКГ – электрокардиография

Таблица 7. Эхокардиография

Визит	Показатель	Значение	Группа приема препарата, мг/кг						Значение <i>p</i>
			0,45		0,9		1,8		
			n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	n/N	% (95% ДИ)	
Скрининг	ЭхоКГ	Отклонение (КНЗ)	2/4	50 (6,76–93,24)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/4	25 (0,63–80,59)	1
		Норма	2/4	50 (6,76–93,24)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/4	50 (6,76–93,24)	
		Отклонение (КЗ)					1/4	25 (0,63–80,59)	
Визит 1 – Наблюдение Дни 2–7	ЭхоКГ	Отклонение (КНЗ)	2/4	50 (6,76–93,24)	1/3	33,33 (0,84–90,57)			1
		Норма	2/4	50 (6,76–93,24)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/4	75 (19,41–99,37)	
		Отклонение (КЗ)					1/4	25 (0,63–80,59)	
Визит 1 – Наблюдение Дни 9–14	ЭхоКГ, день 9	Отклонение (КНЗ)	1/3	33,33 (0,84–90,57)					1
		Норма	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/3	100 (29,24–100)	3/3	100 (29,24–100)	
	ЭхоКГ, день 14	Отклонение (КНЗ)	1/3	33,33 (0,84–90,57)	1/3	33,33 (0,84–90,57)			1
		Норма	2/3	66,67 (9,43–99,16)	2/3	66,67 (9,43–99,16)	3/3	100 (29,24–100)	

КЗ – клинически значимый, КНЗ – клинически незначимый, ЭхоКГ – эхокардиография



Таблица 8. Биохимический анализ крови

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
Альбумин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	45,40	42,86	31,32–54,4	4,64	37,50	45,68	41,45	45,54	4,09	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	43,50	42,20	35,05–49,35	2,88	38,90	44,20	41,20	43,85	2,65	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	39,20	39,46	34,23–44,7	2,11	37,50	41,69	38,35	40,44	2,09	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	38,90	39,34	33,41–45,26	2,39	37,20	41,91	38,05	40,41	2,36	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	41,00	41,00	38,76–43,24	0,90	40,10	41,90	40,55	41,45	0,90	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	43,90	44,07	41,68–46,45	0,96	43,20	45,10	43,55	44,50	0,95	
Щелочная фосфатаза	0,45 мг/кг	Скрининг	3	192,70	225,56	38,98–412,14	75,11	172,48	311,50	182,59	252,10	69,51	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	253,32	262,25	125,47–399,03	55,06	212,20	321,23	232,76	287,28	54,51	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	255,99	242,16	156,39–327,93	34,53	202,86	267,63	229,43	261,81	32,38	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	201,96	255,46	22,91–488	93,61	200,86	363,55	201,41	282,76	81,34	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	181,50	277,79	-247,86 – 803,44	211,60	131,45	520,41	156,48	350,96	194,48	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	187,22	383,56	-496,78 – 1263,9	354,39	170,80	792,66	179,01	489,94	310,93	
АЛТ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	15,20	14,70	-6,07 – 35,47	8,36	6,10	22,80	10,65	19,00	8,35	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	17,85	18,12	-4,62 – 40,85	9,15	9,10	27,40	13,48	22,62	9,15	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	20,90	22,33	7–37,66	6,17	17,00	29,09	18,95	24,99	6,04	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	24,09	21,30	-5,61 – 48,21	10,83	9,35	30,47	16,72	27,28	10,56	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	17,01	18,14	10,98–25,3	2,88	16,00	21,42	16,51	19,22	2,71	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	23,40	20,47	-5,4 – 46,34	10,41	8,90	29,10	16,15	26,25	10,10	
АСТ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	19,09	21,69	5,96–37,42	6,33	17,07	28,91	18,08	24,00	5,92	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	21,17	22,75	10,89–34,62	4,78	18,97	28,12	20,07	24,65	4,58	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	30,11	28,37	18,93–37,8	3,80	24,01	30,98	27,06	30,55	3,48	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	27,24	25,34	5,66–45,02	7,92	16,64	32,14	21,94	29,69	7,75	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	24,00	22,85	14,15–31,56	3,50	18,92	25,64	21,46	24,82	3,36	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	22,62	23,59	0,93–46,25	9,12	14,99	33,16	18,80	27,89	9,09	
Общий билирубин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	11,70	11,97	-1,21 – 25,15	5,31	6,80	17,40	9,25	14,55	5,30	0,50
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,00	6,29	1,24–11,35	2,03	4,00	7,88	5,50	7,44	1,94	



	0,9 мг/кг	Скрининг	3	6,83	6,87	-0,87 – 14,61	3,12	3,78	10,01	5,30	8,42	3,12	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,10	6,83	2,82–10,85	1,62	5,10	8,30	6,10	7,70	1,60	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	6,20	7,28	-0,75 – 15,32	3,23	4,73	10,92	5,46	8,56	3,10	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,62	10,61	-9,57 – 30,78	8,12	5,25	19,95	5,94	13,29	7,35	
Креатинин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	80,54	78,37	49,04–107,7	11,81	65,63	88,94	73,09	84,74	11,66	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	77,07	81,38	34,93–127,82	18,70	65,21	101,85	71,14	89,46	18,32	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	66,15	69,90	38,46–101,33	12,65	59,54	84,00	62,84	75,08	12,23	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	64,16	68,25	42,81–93,7	10,24	60,69	79,91	62,42	72,03	9,61	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	68,46	63,81	36,95–90,66	10,81	51,45	71,51	59,95	69,98	10,03	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	73,20	73,05	63,39–82,71	3,89	69,09	76,86	71,15	75,03	3,88	
Глюкоза	0,45 мг/кг	Скрининг	3	8,26	7,79	2,85–12,73	1,99	5,61	9,50	6,94	8,88	1,94	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,08	7,66	-1,27 – 16,6	3,60	5,13	11,78	5,61	8,93	3,32	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	5,23	5,77	2,81–8,72	1,19	4,94	7,13	5,09	6,18	1,09	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,70	5,45	3,92–6,98	0,61	4,75	5,90	5,22	5,80	0,58	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,94	5,29	3,59–6,99	0,69	4,85	6,08	4,89	5,51	0,62	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,70	5,50	4,49–6,5	0,41	5,03	5,76	5,36	5,73	0,37	
Общий белок	0,45 мг/кг	Скрининг	3	70,77	71,49	60,33–82,65	4,49	67,40	76,30	69,09	73,53	4,45	0,75
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	72,77	72,54	68,95–76,12	1,44	70,99	73,85	71,88	73,31	1,43	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	68,25	69,93	61,31–78,55	3,47	67,62	73,92	67,94	71,09	3,15	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	70,14	69,58	61,66–77,5	3,19	66,15	72,45	68,15	71,30	3,15	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	66,26	67,52	61,64–73,4	2,37	66,05	70,25	66,16	68,25	2,10	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	71,72	71,86	65,85–77,86	2,42	69,51	74,34	70,62	73,03	2,41	
Мочевина	0,45 мг/кг	Скрининг	3	5,70	5,90	2,4–9,4	1,41	4,60	7,40	5,15	6,55	1,40	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,90	6,60	-0,93 – 14,13	3,03	4,80	10,10	4,85	7,50	2,65	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,40	4,30	3,64–4,96	0,26	4,00	4,50	4,20	4,45	0,25	1,00
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,46	4,09	2,17–6	0,77	3,20	4,60	3,83	4,53	0,70	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,30	3,23	1,49–4,98	0,70	2,50	3,90	2,90	3,60	0,70	0,25
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,00	4,13	2,13–6,14	0,81	3,40	5,00	3,70	4,50	0,80	

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза



Таблица 9. Клинический анализ крови

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	СО	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
Базофилы, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,17	-0,55 – 0,88	0,29	0,000	0,500	0,00	0,25	0,25	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,13	-0,44 – 0,71	0,23	0,000	0,400	0,00	0,20	0,20	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,00	0,00	–	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	
Эозинофилы, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,00	3,27	2,12–4,41	0,46	3,000	3,800	3,00	3,40	0,40	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,20	4,40	-0,86 – 9,66	2,12	2,000	6,000	3,60	5,60	2,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,67	-2,5 – 7,84	2,08	1,000	5,000	1,50	3,50	2,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,00	2,67	-2,5 – 7,84	2,08	1,000	5,000	1,50	3,50	2,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,00	3,67	-0,13 – 7,46	1,53	2,000	5,000	3,00	4,50	1,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,00	4,33	-3,65 – 12,32	3,21	2,000	8,000	2,50	5,50	3,00	
СОЭ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	15,00	23,00	-18,04 – 64,04	16,52	12,000	42,000	13,50	28,50	15,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	34,00	36,67	-20,76 – 94,09	23,12	15,000	61,000	24,50	47,50	23,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	26,00	30,67	6,16–55,17	9,87	24,000	42,000	25,00	34,00	9,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	18,00	20,67	2,36–38,98	7,37	15,000	29,000	16,50	23,50	7,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	16,00	12,67	-6,14 – 31,48	7,57	4,000	18,000	10,00	17,00	7,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	23,00	20,00	-9,29 – 49,29	11,79	7,000	30,000	15,00	26,50	11,50	
Гематокрит	0,45 мг/кг	Скрининг	3	0,34	0,33	0,18–0,48	0,06	0,271	0,391	0,31	0,37	0,06	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,32	0,31	0,15–0,46	0,06	0,243	0,367	0,28	0,34	0,06	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	0,29	0,31	0,21–0,41	0,04	0,284	0,355	0,29	0,32	0,04	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,33	0,33	0,25–0,42	0,03	0,301	0,368	0,32	0,35	0,03	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,36	0,38	0,23–0,54	0,06	0,330	0,452	0,35	0,41	0,06	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,37	0,38	0,26–0,51	0,05	0,339	0,439	0,35	0,40	0,05	



Гемоглобин	0,45 мг/кг	Скрининг	3	122,00	124,00	74,13–173,87	20,07	105,000	145,000	113,50	133,50	20,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	118,00	116,00	51,27–180,73	26,06	89,000	141,000	103,50	129,50	26,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	105,00	112,00	79,71–144,29	13,00	104,000	127,000	104,50	116,00	11,50	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	113,00	111,33	85–137,66	10,60	100,000	121,000	106,50	117,00	10,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	124,00	131,33	93,14–169,52	15,37	121,000	149,000	122,50	136,50	14,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	121,00	131,00	81,38–180,62	19,97	118,000	154,000	119,50	137,50	18,00	
Лимфоциты, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	21,00	19,10	8,01–30,19	4,46	14,000	22,300	17,50	21,65	4,15	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	30,00	26,77	9,98–43,55	6,76	19,000	31,300	24,50	30,65	6,15	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	23,00	21,00	5,49–36,51	6,24	14,000	26,000	18,50	24,50	6,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	49,00	48,33	30,89–65,78	7,02	41,000	55,000	45,00	52,00	7,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	32,00	30,00	12,09–47,91	7,21	22,000	36,000	27,00	34,00	7,00	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	33,00	33,00	30,52–35,48	1,00	32,000	34,000	32,50	33,50	1,00	
Моноциты, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,00	5,80	4,01–7,59	0,72	5,000	6,400	5,50	6,20	0,70	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	5,00	4,87	-3,09 – 12,82	3,20	1,600	8,000	3,30	6,50	3,20	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	9,00	8,00	3,7–12,3	1,73	6,000	9,000	7,50	9,00	1,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	7,00	7,00	2,03–11,97	2,00	5,000	9,000	6,00	8,00	2,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	8,00	7,33	2,16–12,5	2,08	5,000	9,000	6,50	8,50	2,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	7,00	2,7–11,3	1,73	6,000	9,000	6,00	7,50	1,50	
Нейтрофилы п/я, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,00	3,00	0,52–5,48	1,00	2,000	4,000	2,50	3,50	1,00	0,174
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,00	0,67	-0,77 – 2,1	0,58	0,000	1,000	0,50	1,00	0,50	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,33	0,9–3,77	0,58	2,000	3,000	2,00	2,50	0,50	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,00	1,33	-2,46 – 5,13	1,53	0,000	3,000	0,50	2,00	1,50	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	2,00	2,33	-1,46 – 6,13	1,53	1,000	4,000	1,50	3,00	1,50	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,00	1,67	0,23–3,1	0,58	1,000	2,000	1,50	2,00	0,50	



Нейтрофилы с/я, абс.	0,45 мг/кг	Скрининг	3	68,00	68,67	[56,16–81,17]	5,03	64,000	74,000	66,00	71,00	5,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	61,50	63,17	[47,84–78,5]	6,17	58,000	70,000	59,75	65,75	6,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	64,00	66,00	48,09–83,91	7,21	60,000	74,000	62,00	69,00	7,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	42,00	40,67	18,13–63,21	9,07	31,000	49,000	36,50	45,50	9,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	56,00	56,67	39,22–74,11	7,02	50,000	64,000	53,00	60,00	7,00	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	53,00	54,00	47,43–60,57	2,65	52,000	57,000	52,50	55,00	2,50	
Тромбоциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	294,00	273,67	61,68–485,65	85,34	180,000	347,000	237,00	320,50	83,50	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	200,00	207,33	150,45–264,22	22,90	189,000	233,000	194,50	216,50	22,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	328,00	329,33	-58,2 – 716,87	156,00	174,000	486,000	251,00	407,00	156,00	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	159,00	203,67	-100,09 – 507,43	122,28	110,000	342,000	134,50	250,50	116,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	172,00	159,67	38,72–280,61	48,69	106,000	201,000	139,00	186,50	47,50	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	190,00	193,33	-80,02 – 466,68	110,04	85,000	305,000	137,50	247,50	110,00	
Эритроциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	4,14	4,03	2,02–6,04	0,81	3,170	4,780	3,65	4,46	0,81	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,01	3,83	1,65–6,02	0,88	2,880	4,610	3,44	4,31	0,87	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,04	4,01	3,23–4,78	0,31	3,680	4,300	3,86	4,17	0,31	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,18	4,17	3,48–4,87	0,28	3,890	4,450	4,04	4,31	0,28	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,26	4,68	2,76–6,6	0,77	4,210	5,570	4,23	4,92	0,68	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,37	4,76	2,6–6,91	0,87	4,150	5,750	4,26	5,06	0,80	
Лейкоциты	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,29	6,49	2,7–10,28	1,53	5,080	8,110	5,69	7,20	1,51	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,57	5,21	0,91–9,51	1,73	3,890	7,170	4,23	5,87	1,64	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	3,45	4,38	0,19–8,57	1,69	3,370	6,330	3,41	4,89	1,48	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,60	4,52	-1,49 – 10,52	2,42	2,060	6,890	3,33	5,74	2,41	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	4,89	4,38	2,2–6,56	0,88	3,370	4,890	4,13	4,89	0,76	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,42	4,36	2,86–5,86	0,60	3,730	4,930	4,08	4,68	0,60	

п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, СОЭ – скорость оседания эритроцитов



Таблица 10. Анализ мочи: количественные показатели

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
рН	0,45 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,00	–	0,00	6,000	6,000	6,00	6,00	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	6,33	4,9–7,77	0,58	6,000	7,000	6,00	6,50	0,50	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,17	5,45–6,88	0,29	6,000	6,500	6,00	6,25	0,25	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	6,17	5,45–6,88	0,29	6,000	6,500	6,00	6,25	0,25	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	6,00	6,00	–	0,00	6,000	6,000	6,00	6,00	0,00	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	6,00	5,83	5,12–6,55	0,29	5,500	6,000	5,75	6,00	0,25	
Относительная плотность	0,45 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,02	1,01–1,03	0,00	1,015	1,022	1,02	1,02	0,00	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,02	1,02	1–1,03	0,01	1,009	1,021	1,01	1,02	0,01	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,02	1–1,03	0,01	1,011	1,022	1,01	1,02	0,01	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,01	1,02	1–1,03	0,00	1,012	1,021	1,01	1,02	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	1,02	1,01	1–1,02	0,00	1,009	1,016	1,01	1,02	0,00	0,586
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,01	1,02	1–1,03	0,00	1,012	1,021	1,01	1,02	0,00	
Уробилиноген	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,20	7,47	-10,89 – 25,82	7,39	3,200	16,000	3,20	9,60	6,40	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,20	3,20	–	0,00	3,200	3,200	3,20	3,20	0,00	



Таблица 11. Анализ мочи: категориальные данные

Показатель	Группа	Визит	Значение	n	% (95% ДИ)	Значение p	
Глюкоза	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	1	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
		Положит.	1/3	33,33 (0,84–90,57)			
Кетоновые тела	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 [29,24–100]	1	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	1	
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)		
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
	Общий белок	0,45 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	1
			Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
0,9 мг/кг		Скрининг	Отриц.	2/3	66,67 (9,43–99,16)	1	
			Следы	1/3	33,33 (0,84–90,57)		
		Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)		
1,8 мг/кг	Скрининг	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)	–		
	Визит 3 День 28 (± 1)	Отриц.	3/3	100 (29,24–100)			
Уробилиноген	0,45 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		
	0,9 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		
	1,8 мг/кг	Скрининг	Положит.	3/3	100 (29,24–100)	–	
		Визит 3 День 28 (± 1)	Положит.	3/3	100 (29,24–100)		

Отриц. – отрицательный, Положит. – положительный



Таблица 12. Коагулограмма

Показатель	Группа	Визит	N	Мед.	Ср.	95% ДИ	CO	Min	Max	Q1	Q3	IQR	Значение p
АЧТВ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	30,00	32,20	22,73–41,67	3,81	30,00	36,60	30,00	33,30	3,30	0,250
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	25,00	28,13	9,95–46,32	7,32	22,90	36,50	23,95	30,75	6,80	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	32,30	31,63	26,7–36,57	1,99	29,40	33,20	30,85	32,75	1,90	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	31,00	31,53	22,27–40,8	3,73	28,10	35,50	29,55	33,25	3,70	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	31,20	33,13	24,38–41,89	3,52	31,00	37,20	31,10	34,20	3,10	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	31,40	32,17	26,81–37,52	2,15	30,50	34,60	30,95	33,00	2,05	
D-димер	0,45 мг/кг	Скрининг	3	2,62	2,28	-2,55 – 7,12	1,95	0,19	4,04	1,41	3,33	1,93	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,57	1,53	0,35–2,72	0,48	1,04	1,99	1,31	1,78	0,47	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	2,52	2,80	-2,49 – 8,09	2,13	0,83	5,06	1,68	3,79	2,12	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	1,20	2,88	-5,44 – 11,19	3,35	0,70	6,73	0,95	3,97	3,02	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	0,44	0,76	-0,74 – 2,26	0,60	0,39	1,46	0,42	0,95	0,53	0,500
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	0,42	0,40	0,31–0,5	0,04	0,36	0,43	0,39	0,42	0,03	
Фибриноген	0,45 мг/кг	Скрининг	3	3,10	3,75	0,09–7,41	1,47	2,72	5,44	2,91	4,27	1,36	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	3,55	3,85	0,22–7,48	1,46	2,56	5,44	3,05	4,50	1,44	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	4,08	4,21	1,29–7,13	1,18	3,10	5,44	3,59	4,76	1,17	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	2,72	3,63	-0,27 – 7,53	1,57	2,72	5,44	2,72	4,08	1,36	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	3,55	4,03	0,95–7,11	1,24	3,10	5,44	3,33	4,50	1,17	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	4,08	4,08	–	0,00	4,08	4,08	4,08	4,08	0,00	
ПВ	0,45 мг/кг	Скрининг	3	12,70	12,33	10,54–14,13	0,72	11,50	12,80	12,10	12,75	0,65	1,000
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,50	12,47	9,86–15,08	1,05	11,40	13,50	11,95	13,00	1,05	
	0,9 мг/кг	Скрининг	3	12,60	12,47	11,67–13,27	0,32	12,10	12,70	12,35	12,65	0,30	0,750
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,40	12,30	11,4–13,2	0,36	11,90	12,60	12,15	12,50	0,35	
	1,8 мг/кг	Скрининг	3	12,50	12,57	12,05–13,08	0,21	12,40	12,80	12,45	12,65	0,20	0,371
		Визит 3 День 28 (± 1)	3	12,40	12,30	11,16–13,44	0,46	11,80	12,70	12,10	12,55	0,45	

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема государственного задания рег. номер ЕГИСУ 1022050500011-7-3.2.21;3.1.5.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

В.К. Боженко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; С.В. Гончаров – дизайн экспериментальной части исследования, формирование групп пациентов,

набор клинического материала, анализ результатов, написание текста; Е.А. Кудинова, Т.М. Кулинич и О.Б. Князева – анализ клиничко-экспериментальных результатов исследования, написание и редактирование текста; Е.А. Куколева – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ результатов, написание текста; М.С. Филиппов и А.Ф. Быкова – статистическая обработка результатов исследования, редактирование текста; И.А. Пучков – формирование групп пациентов, анализ результатов, написание и редактирование текста; В.А. Солодкий – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Маркович ВА, Тузиков СА, Родионов ЕО, Литвяков НВ, Попова НО, Цыганов ММ, Левонян ЛВ, Миллер СВ, Подолько ДВ, Цыденнова ИА, Ибрагимова МК. Рак желудка: современные подходы и перспективы лечения при канцероматозе брюшины (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2021;20(6):104–113. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113. [Markovich VA, Tuzikov SA, Rodionov EO, Litvyakov NV, Popova NO, Tsyganov MM, Levonyan LV, Miller SV, Podolko DV, Tsydenova IA, Ibragimova MK. [Gastric cancer: modern approaches and prospects of treatment for peritoneal carcinomatosis (literature review)]. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(6):104–113. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-104-113.]
2. Солодкий ВА, Фомин ДК, Гончаров СВ, Кукушкина СА. Современные подходы к лечению перитонеального канцероматоза при раке желудка (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022;21(1):122–129. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129. [Solodkiy VA, Fomin DK, Goncharov SV, Kukushkina SA. [Modern approaches to the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer (literature review)]. Siberian Journal of Oncology. 2022;21(1):122–129. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-122-129.]
3. Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. World J Surg Oncol. 2016;14(1):253. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0.
4. Захаренко АА, Вовин КН, Купенская ТВ, Рыбальченко ВА, Натха АС, Тен ОА, Зайцев ДА, Трушин АА, Беляев МА, Багненко СФ. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. Вопросы онкологии. 2018;64(2):222–227. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227. [Zakharenko AA, Vovin KN, Kupenskaya TV, Rybalchenko VA, Natkha AS, Ten OA, Zaytsev DA, Trushin AA, Belyaev MA, Bagnenko SF. [First results of laparoscopic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in treatment for peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer]. Voprosy Onkologii [Problems in Oncology]. 2018;64(2):222–227. Russian. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227.]
5. Федянин МЮ, Трякин АА, Тер-Ованесов МД, Тюляндин СА. Диагностика, лечение и прогноз у пациентов с канцероматозом брюшины при колоректальном раке (обзор литературы). Колопроктология. 2020;19(4):131–149. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149. [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Ter-Ovanesov MD, Tyulyandin SA. [Diagnostics, treatment and prognosis in patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis (review)]. Koloproktologia [Coloproctology]. 2020;19(4):131–149. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149.]
6. Ганцев ШХ, Забелин МВ, Ганцев КШ, Измайлов АА, Кзыргалин ШР. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):85–91. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91. [Gantsev ShKh, Zabelin MV, Gantsev KSh, Izmailov AA, Kzyrgalin ShR. [Peritoneal carcinomatosis: Current state of the art and schools of thought]. Creative Surgery and Oncology. 2021;11(1):85–91. Russian. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91.]
7. Roskoski R Jr. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. Pharmacol Res. 2018;135:239–258. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.013.
8. Zhou M, Zou X, Cheng K, Zhong S, Su Y, Wu T, Tao Y, Cong L, Yan B, Jiang Y. The role of cell-penetrating peptides in potential anti-cancer therapy. Clin Transl Med. 2022;12(5):e822. doi: 10.1002/ctm2.822.
9. Asrorov AM, Wang H, Zhang M, Wang Y, He Y, Sharipov M, Yili A, Huang Y. Cell penetrating peptides: Highlighting points in cancer therapy. Drug Dev Res. 2023;84(6):1037–1071. doi: 10.1002/ddr.22076.
10. Кулинич ТМ, Шишкин АМ, Иванов АВ, Боженко ВК. Исследование специфической противоопухолевой активности нового пептидного ингибитора Ras-ГТФазы. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2017;17(4):4. [Kulinich TM, Shishkin AM, Ivanov AV, Bojenko VK. [The study of specific antitumor activity of a new peptide inhibitor of Ras-GTPase]. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology [Bulletin of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology]. 2017;17(4):4. Russian.]
11. Chinnadurai RK, Khan N, Meghwanshi GK, Ponne S, Althobiti M, Kumar R. Current research status of anti-cancer peptides: Mechanism of action, production, and clinical applications. Biomed Pharmacother. 2023;164:114996. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114996.
12. Xie J, Bi Y, Zhang H, Dong S, Teng L, Lee RJ, Yang Z. Cell-penetrating peptides in diagnosis and treatment of human diseases: From preclinical research to clinical application. Front Pharmacol. 2020;11:697. doi: 10.3389/fphar.2020.00697.
13. Punekar SR, Velcheti V, Neel BG, Wong KK. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(10):637–655. doi: 10.1038/s41571-022-00671-9.



Safety assessment and determination of a maximally tolerated dose of an RAS-GTPase inhibitor (iRAS) in the treatment of gastrointestinal tumors: preliminary results of the phase I trial

V.K. Bozhenko¹ • S.V. Goncharov¹ • E.A. Kudinova¹ •
T.M. Kulinich¹ • E.A. Kukoleva¹ • M.S. Filippov² • A.F. Bykova² •
O.B. Knyazeva¹ • I.A. Puchkov¹ • V.A. Solodkiy¹

Background: *Ras* oncogene mutations leading to hyperactivation of the MAPK/ERK signaling pathway occur in 25% of all human tumors, and for gastrointestinal tumors, the frequency of *Ras* mutations amounts to 60%. The introduction of a Ras-GTPase inhibitor into clinical practice would increase the effectiveness of the treatment of socially significant diseases such as stomach and intestinal cancer.

Aim: To select the optimal dose with a subsequent assessment of the safety of iRAS when administered to patients with gastrointestinal tract tumors, including those with peritoneal carcinomatosis.

Materials and methods: This was a prospective open-label non-randomized phase I study for the assessment of safety and tolerability, with an adaptive design and determination of the maximally tolerated dose of the iRAS. Three dose levels were used (0.45 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.8 mg/kg) according to the "3 + 3" scheme. The study included 11 patients after surgery for stomach or colorectal cancer. The patients were administered PIPAC therapy with iRAS twice with a 7-days interval. The study duration was 28 ± 1 days. During the study, the patient monitoring included physical examination, assessment of vital signs, electrocardiography and echocardiography, laboratory parameters (hematology, clinical chemistry, coagulation tests, and urine analysis).

Results: The anti-tumor iRAS agent demonstrated satisfactory tolerability of all doses studied, including the maximal 1.8 mg/kg dose. Vital sign and laboratory abnormalities were clinically non-significant

and did not require additional therapeutic interventions. Statistically significant abnormalities were registered for total protein ($p = 0.00028$), white blood cell counts ($p = 0.007$), lymphocyte counts ($p = 0.0008$), and a number of other blood parameters; however, most of these abnormalities were within the physiological normal ranges. Vital signs such as electrocardiography and echocardiography parameters remained stable throughout the entire follow-up period (28 days after administration of the drug). There were short-term rises in body temperature, minor pains in the postoperative scar area.

Conclusion: This trial of safety and tolerability of iRAS showed that no cases of dose-limiting toxicity in the studied dose range. The 1.8 mg/kg dose can be recommended for further clinical studies.

Key words: anti-tumor agent, peritoneal carcinomatosis, Ras-GTPase inhibitor, intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), molecular targets, clinical studies

For citation: Bozhenko VK, Goncharov SV, Kudinova EA, Kulinich TM, Kukoleva EA, Filippov MS, Bykova AF, Knyazeva OB, Puchkov IA, Solodkiy VA. Safety assessment and determination of a maximally tolerated dose of an RAS-GTPase inhibitor (iRAS) in the treatment of gastrointestinal tumors: preliminary results of the phase I trial. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(7):376–396. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-045.

Received 24 November 2023; revised 13 December 2023; accepted 22.12.2023

Vladimir K. Bozhenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Molecular Biology and Experimental Therapy of Tumors¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

✉ Ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: vbojenko@mail.ru

Sergey V. Goncharov – MD, PhD, Head of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: svgonch@yandex.ru

Elena A. Kudinova – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5530-0591>. E-mail: dockudinova@mail.ru

Tatiana M. Kulinich – MD, PhD, Head of Laboratory of Immunology and Oncocytology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: sobral@mail.ru

Elena A. Kukoleva – MD, PhD, Surgeon of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9889-3622>. E-mail: e.kukoleva@gmail.com

Mikhail S. Filippov – Biostatistician²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0741-3006>. E-mail: mfilippov@x7research.ru

Anna F. Bykova – PhD (in Biol.), Head of Research Department²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8198-6699>. E-mail: abykova@x7research.ru

Oksana B. Knyazeva – Junior Research Fellow, Laboratory of Cell and Gene Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>. E-mail: oksana.bolshakova.rncr@mail.ru

Ilya A. Puchkov – PhD (in Chem.), Research, Laboratory of Cell and Gene Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6651-8975>. E-mail: poutchkov@mail.ru

Vladimir A. Solodkiy – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: 9015@mail.ru

Funding

The study was performed with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation, the State Task project EGISU #1022050500011-7-3.2.21;3.1.5.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

V.K. Bozhenko, the study concept and design, data collection and management, analysis of the study results, statistical analysis, text writing; S.V. Goncharov, design of the experimental part of the study, patient group recruitment, clinical data collection, analysis of the results, text writing; E.A. Kudinova, T.M. Kulinich, and O.B. Knyazeva, analysis of clinical and experimental results of the study, text writing and editing; E.A. Kukoleva, patient group recruitment, clinical data collection, analysis of the results, text writing; M.S. Filippov and A.F. Bykova, statistical analysis, text editing; I.A. Puchkov, patient group recruitment, analysis of the results, text writing and editing; V.A. Solodkiy, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine; ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation

² X7 Research; 17-ya liniya Vasil'evskogo ostrova 56A, Saint Petersburg, 199178, Russian Federation